

**РОЛЬ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия», г. Благовещенск,
Российская Федерация

Цель. Оценить диагностическую значимость онкомаркеров галектина-3, тиреоглобулина, раково-эмбрионального антигена (РЭА) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови и смыве аспирата у пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы.

Материал и методы. Обследовано 80 пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ). Высокодифференцированный рак был у 37 и доброкачественные узловые заболевания – у 43 пациентов. В дооперационном периоде определяли онкомаркеры (галектин-3, тиреоглобулин, РЭА и ХГЧ) методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови и смыве аспирата, полученном при тонкоигольной аспирационной биопсии из узловых образований щитовидной железы.

Результаты. При высокодифференцированном раке щитовидной железы установлено значимое увеличение содержания в сыворотке крови галектина-3 и РЭА, а в смыве аспирата – галектина-3 и тиреоглобулина по сравнению с доброкачественными узловыми заболеваниями щитовидной железы. Чувствительность и специфичность в дифференциальной диагностике высокодифференцированного рака щитовидной железы галектина-3 в сыворотке крови составили 51,4% и 95,3%; галектина-3 смыве аспирата – 59,7% и 90,7%; тиреоглобулина (ТГ) в смыве аспирата – 64,9% и 93%; РЭА в сыворотке крови – 66,7% и 91,3% соответственно.

Заключение. Исследование онкомаркеров в сыворотке крови (галектин-3, РЭА) и смыве аспирата ЩЖ (галектин-3, тиреоглобулин) в качестве дополнительных параметров со стандартными методами позволяет повысить эффективность диагностики узловых заболеваний щитовидной железы. За счет определения галектина-3 в сыворотке крови чувствительность в дифференциальной диагностике высокодифференцированного рака щитовидной железы возросла с 83,8% до 92%, галектина-3 в смыве аспирата ЩЖ – до 97,3%, ТГ в смыве аспирата ЩЖ – до 89,2%, РЭА в сыворотке крови – до 94,4%.

Ключевые слова: диагностика, онкомаркеры, узловые образования щитовидной железы, высокодифференцированный рак щитовидной железы, иммуноферментный анализ, тиреоглобулин, галектин-3

Objectives. To assess the diagnostic significance of tumor markers of galectin-3, thyroglobulin (TG), carcinoembryonic antigen (CEA) and human chorionic gonadotropin (HCG) in the blood serum and aspirate washout in patients with nodular thyroid disease.

Methods. The study involved 80 patients with nodular thyroid diseases. Highly differentiated cancer was registered in 37 patients and benign nodular disease – in 43 ones. In the preoperative period tumor markers (galectin-3, thyroglobulin, CEA and HCG) were determined by enzyme immunoassay in blood serum and aspirate washout obtained by fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules.

Results. In highly differentiated cancer of thyroid gland a significant increase of galectin-3 and CEA in the blood serum galectin-3 and thyroglobulin in aspirate washout were found in comparison with benign nodular thyroid disease. The sensitivity and specificity of galectin-3 in blood serum were 51,4% and 95,3%; galectin-3 in aspirate washout – 59,7% and 90,7%; TG in aspirate washout – 64,9% and 93%; serum CEA – 66,7% and 91,3%, respectively.

Conclusion. Study of tumor markers in the blood serum (galectin-3, CEA) and aspirate washout (galectin-3, thyroglobulin) as the additional parameters with standard methods allows increasing the efficiency of diagnosis of nodular thyroid diseases. Due to the determination of galectin-3 in the blood serum the sensitivity in differentiated diagnosis of thyroid cancer has increased from 83,8% up to 92%, galectin-3 in thyroid aspirate washout - up to 97,3%, TG thyroid aspirate washout – up to 89,2%, CEA in blood serum – up to 94,4%.

Keywords: diagnostics, tumor markers, thyroid nodules, highly-differentiated thyroid cancer, enzyme immunoassay, thyroglobulin, galectin-3

Novosti Khirurgii. 2015 May-Jun; Vol 23 (3): 326-331

The Role of Tumor Markers in the Differential Diagnosis of Nodular Thyroid Diseases

O.S. Olifirova, S.V. Knalyan

Введение

В регионах природного йододефицита, к которым относится большая часть территории Российской Федерации, узловые заболевания являются распространенной патологией щи-

товидной железы (ЩЖ) [1]. Вопросы дифференциальной диагностики особенно актуальны в случаях дооперационного «неопределенного» цитологического диагноза, которым является «фолликулярная опухоль» ЩЖ [2, 3]. Известно, что лишь 20-30% узлов ЩЖ с цито-

логической картиной фолликулярной опухоли являются высокодифференцированным раком ЩЖ, который диагностируют только при послеоперационном гистологическом исследовании [4]. Поэтому выбор рациональной хирургической тактики на дооперационном этапе представляет определенные трудности, так как объем оперативного вмешательства при доброкачественных и злокачественных заболеваниях ЩЖ различен [5]. В скрининг многих онкологических заболеваний входит определение онкомаркеров. Маркер удовлетворяет требованиям опухолевого, если он имеет прямую корреляционную зависимость между концентрацией и стадиями опухолевого роста (стадизависимость), его специфичность не ниже 90-95%, а чувствительность превышает 50% [6]. В диагностике медулярного рака ЩЖ в качестве специфического онкомаркера определяют кальцитонин [7]. Серологическое исследование тиреоглобулина (ТГ), являющегося основным компонентом коллоида фолликулов ЩЖ, для дифференциальной диагностики узловых заболеваний ЩЖ малоинформативно [8]. ТГ определяют в сыворотке крови для мониторинга и выбора показаний к радиойодтерапии в послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ (ВДРЩЖ) [9].

Таким образом, для наиболее распространенного ВДРЩЖ, составляющего более 80% в структуре злокачественных заболеваний ЩЖ [10, 11], специфические онкомаркеры пока не предложены [12]. Известно, что некоторые онкомаркеры, в частности галектин-3, с большой долей достоверности позволяют диагностировать ВДРЩЖ при иммуноцитохимическом исследовании [13, 14].

Поэтому появление онкомаркера галектина-3 для иммуноферментного анализа (ИФА) и изучение его диагностических возможностей, с нашей точки зрения, представляет определенный клинический интерес. Кроме того, информация об исследованиях уже известных онкомаркеров (тиреоглобулин, раково-эмбриональный антиген, хорионический гонадотропин человека) для диагностики ВДРЩЖ имеет противоречивый характер [15]. В связи с чем, мы предполагали уточнить эти данные и оценить возможность использования этих онкомаркеров для дифференциальной диагностики ВДРЩЖ.

Целью исследования явилось оценить диагностическую значимость онкомаркеров галектина-3, тиреоглобулина, раково-эмбрионального антигена (РЭА) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови и смыве аспирата ЩЖ у пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы.

Материал и методы

Обследовано 80 пациентов, из них — 74 (92,5%) женщины и 6 (7,5%) мужчин. Средний возраст — $50,4 \pm 0,5$ лет ($M \pm m$). Все пациенты были оперированы. Сравнительную оценку результатов проводили в двух группах пациентов. В 1-ю группу вошли пациенты с ВДРЩЖ (37 человек), а во 2-ю группу — пациенты (43 человек) с узловыми доброкачественными заболеваниями (ДЗЩЖ). Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп представлена в таблице 1.

Пациенты обеих групп не имели значимых различий по полу, возрасту, функциональному состоянию ЩЖ. Структуру ДЗЩЖ составили узловой коллоидный зоб (25), аденомы ЩЖ

Таблица 1

Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп

Показатели	Группы больных		p
	1 группа (n=37)	2 группа (n=43)	
Удельный вес мужчин (n, %)	3 (8%)	3 (7%)	> 0,05
Удельный вес женщин (n, %)	34 (92%)	40 (93%)	> 0,05
Средний возраст ($M \pm m$), годы	$50,3 \pm 1,9$	$50,4 \pm 2,1$	> 0,05
Средняя продолжительность заболевания ($M \pm m$), годы	$4,6 \pm 0,4$	$7,3 \pm 0,7$	> 0,05
Тиреоидный статус:			
Тиреотоксикоз (n, %)	1 (2,7%)	6 (14%)	> 0,05
Гипотиреоз (n, %)	2 (5,4%)	4 (9,3%)	> 0,05
Эутиреоз (n, %)	34 (91,9%)	33 (76,7%)	> 0,05
Структура тиреоидной патологии:			
Узловой коллоидный зоб (n, %)	—	25 (58,1%)	<0,05
Аденомы щитовидной железы (n, %)	—	16 (37,2%)	<0,05
Рак щитовидной железы (n, %)	37	—	<0,05
Аутоиммунный тиреоидит (n, %)	—	2 (4,6%)	> 0,05

(16), аутоиммунный тиреоидит (2). Согласно классификации по системе TNM (UICC/AJCC, 7-я редакция, 2007 г.) пациенты ВДРЩЖ распределены следующим образом: T1N0M0 — 13, T2N0M0 — 15 и T3N0M0 — 9. Папиллярный рак ЩЖ был в 21 случае, фолликулярный РЩЖ — в 16. Пациентов ВДРЩЖ со стадиями T4 или любой T с установленными метастазами не включали в исследование. Всем пациентам проводилось общепринятое обследование, включающее исследование гормонального статуса, ультразвуковое исследование ЩЖ, тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ). По показаниям выполняли рентгеноскопию пищевода, компьютерную или магнитно-резонансную томографию, сцинтиграфию ЩЖ.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых людей — доноров в возрасте 45–56 лет. Им проводили исследование онкомаркеров в сыворотке крови методом ИФА.

Онкомаркеры определяли в дооперационном периоде в сыворотке крови и смыве аспирата ЩЖ, полученном при ТАБ. После выполнения ТАБ пункционную иглу (21G), содержащую аспират ЩЖ, промывали двукратно 1 мл изотонического раствора натрия хлорида. Супернатант исследовали методом ИФА с помощью автоматизированного анализатора «Multiscan EX» (Финляндия). Галектин-3 определяли иммуноферментным набором human Galectin-3 ELISA фирмы Bender MedSystems (Австрия), предназначенным для исследовательских целей. Тиреоглобулин (ТГ) исследовали набором реагентов ТироидИФА-ТГ («Алкор Био», Санкт-Петербург, Россия), раково-эмбриональный антиген (РЭА) — набором реагентов ОнкоИФА — РЭА («Алкор Био», Санкт-Петербург, Россия), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) — набором реагентов Гонадотропин ИФА-ХГЧ-1 («Алкор Био», Санкт-Петербург, Россия).

Для анализа результатов был использован метод ROC (Receiver Operator Characteristic) анализа с построением ROC-кривой. Объективную оценку качества ОМ определяли по численному показателю площади под ROC-кривой (AUC — Area Under Curve). Оптимальный диагностический порог (optimal cut-off value) выбирали с определенными клиническими требованиями. В качестве критерия для выбора диагностического порога принимали уровень онкомаркера с максимальной суммой чувствительности и специфичности.

Статистический анализ осуществляли методами описательной статистики. Проверка данных на нормальность распределения производилась визуально по гистограмме и с ис-

пользованием теста Колмогорова-Смирнова. Количественные параметры при нормальном распределении приведены в виде средней арифметической (M) и средней ошибки средней (m); в случаях, когда распределение отличалось от нормального — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й — нижний квартиль и 75-й — верхний квартиль).

Для анализа различий при нормальном распределении данных применяли критерий t Стьюдента. Если распределение существенно отличалось от нормального, использовали непараметрические методы: для сравнения независимых выборок — критерий Уитни-Манна, при анализе повторных изменений — критерий Вилкинсона, критерий знаков. Значимость различий качественных показателей определяли с помощью критерия χ^2 и двухстороннего точного метода Фишера для четырехпольной таблицы. Корреляционный анализ проводили с помощью метода Спирмена для определения меры связи двух количественных параметров. Степень отличий считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования онкомаркеров представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, исследование сыворотки крови показало повышение уровня галектина-3 у пациентов 1-й группы по сравнению с контрольной группой и 2-й группой, без значимых отличий между 2-й и контрольной группами. В смыве аспирата из ЩЖ уровень галектина-3 в 1-й группе был значимо выше, чем во 2-й группе. Причем содержание галектина-3 в смыве аспирата из ЩЖ у пациентов 1-й группы было большим, чем в сыворотке крови. Прямая корреляционная зависимость наблюдалась между уровнем галектина-3 в сыворотке и смыве аспирата ЩЖ у пациентов 1-й группы ($r=0,65$; $p < 0,05$). Установлена стадиезависимость галектина-3 в сыворотке крови и смыве аспирата ЩЖ, которая проявлялась повышением уровня галектина-3 по мере прогрессирования роста опухоли от стадии T1 до стадии T3. Отмечено, что уровень галектина-3 в смыве аспирата ЩЖ при фолликулярном раке ЩЖ (4,1 [1,0; 13] нг/мл) был выше, чем при папиллярном раке ЩЖ (2,7 [1,1; 7,2] нг/мл, $p < 0,05$). Очевидно, при фолликулярном раке ЩЖ экспрессия галектина-3 более интенсивна, что позволяло использовать галектин-3 в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей ЩЖ при патогистологических исследованиях.

В результате ROC-анализа определен диа-

Таблица 2

Результаты исследования онкомаркеров в клинических группах								
Клинические группы	Онкомаркеры	Сыворотка крови			Смыв аспирата			
		Min	Max	Me [25%; 75%]	Min	Max	Me [25%; 75%]	
Контрольная группа (15)	Галектин-3, нг/мл	0,08	0,9	0,7 [0,2; 0,9]	-	-	-	
	Тиреоглобулин, нг/мл	13,7	108,3	32 [27,2; 45,2]	-	-	-	
	РЭА, нг/мл	0,1	1,3	0,8 [0,3; 1,0]	-	-	-	
	ХГЧ, МЕ/л	0	2,7	1,0 [0; 1,5]	-	-	-	
1-я группа (37)	Галектин-3, нг/мл	0,08	4,4	1,6 [0,8; 2,5]*	0,6	14,7	3,7 [1,1; 12,5]*	
	Тиреоглобулин, нг/мл	2,1	521,8	40,8 [20,7; 128,3]	84,5	594,6	389,6 [291; 420]*	
	РЭА, нг/мл	0	7,0	2,8 [1,2; 4,6]*	0	6,7	0,9 [0; 3,5]	
	ХГЧ, МЕ/л	0	4,2	1,1 [0,4; 3,0]	0	4,2	1,3 [0,03; 2,2]	
2-я группа (43)	Галектин-3, нг/мл	0	1,6	0,8 [0,1; 0,9]*	0	3,9	0,8 [0,2; 1,0]*	
	Тиреоглобулин, нг/мл	3,8	586	220 [51,1; 361]	7,1	375,5	122 [70,4; 331,7]*	
	РЭА, нг/мл	0	3,5	0,4 [0; 1,0]*	0	2,8	0,2 [0; 0,7]	
	ХГЧ, МЕ/л	0	4,6	1,1 [0,7; 2,1]	0	3,4	1,4 [0,1; 1,8]	

Примечание: * — достоверность различий между значениями онкомаркеров в 1-й и во 2-й группах; РЭА — раково-эмбриональный антиген; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека.

гностический порог галектина-3 в сыворотке крови $> 1,6$ нг/мл, при котором наблюдалась максимальная сумма чувствительности и специфичности. Чувствительность галектина-3 (в сыворотке крови) составила 51,4% в дифференциальной диагностике ВДРЩЖ, а специфичность — 95,3%, что учетом экспертной шкалы для значений AUC ($0,79 \pm 0,05$) является хорошим результатом. Диагностический порог галектина-3 в смыве аспирата ЩЖ установлен на уровне $> 1,6$ нг/мл, при котором чувствительность составила 59,5%, а специфичность — 90,7%, что относится к очень хорошим результатам ($AUC = 0,87 \pm 0,04$). Одновременное повышение уровня галектина-3 в сыворотке крови и смыве аспирата ЩЖ наблюдалось в 46% случаев ВДРЩЖ по сравнению с ДЗЩЖ (2,3%).

Таким образом, полученные данные позволяют считать возможным использование галектина-3 в качестве онкомаркера для дифференциальной диагностики ВДРЩЖ и ДЗЩЖ.

Исследование тиреоглобулина (ТГ) показало неоднозначные результаты его значений в сыворотке крови и смыве аспирата ЩЖ. Как видно из таблицы 2, в сыворотке крови уровень ТГ у пациентов 2-й группы был выше, чем у пациентов 1-й группы и контрольной группы. Поэтому, определение ТГ в качестве онкомаркера в сыворотке крови на дооперационном этапе не целесообразно, что соответствует данным других авторов. Однако исследование ТГ в смыве аспирата ЩЖ показало другие результаты. У пациентов 1-й группы уровень ТГ в смыве аспирата ЩЖ был значимо выше, чем во 2-й группе. Причем у пациентов 1-й группы уровень ТГ в смыве аспирата превышал этот же показатель в сыворотке крови. Очевидно, что в ткани высокодифференцированной опу-

холи ЩЖ имеет место гиперпродукция ТГ. Выявлена стадиезависимость ТГ в смыве аспирата ЩЖ, что проявлялось возрастанием уровня ТГ по мере опухолевого роста. В результате ROC-анализа установлен диагностический порог $ТГ > 355,5$ нг/мл. В дифференциальной диагностике ВДРЩЖ чувствительность ТГ составила 64,9%, специфичность — 93%, а значение AUC, равное $0,85 \pm 0,04$, что является очень хорошим результатом.

Таким образом, определение ТГ в смыве аспирата ЩЖ может иметь диагностическое значение в дифференциальной диагностике ВДРЩЖ и ДЗЩЖ.

Повышение уровня РЭА в сыворотке крови установлено у пациентов 1-й группы по сравнению с контрольной группой и пациентами 2-й группы. Причем уровень РЭА в сыворотке крови у пациентов 1-й группы был выше, чем в смыве аспирата ЩЖ в этой же группе. Очевидно, этот факт обусловлен в большей степени секрецией РЭА в кровь, а не экспрессией непосредственно в ткань опухоли ЩЖ. Отмечена стадиезависимость РЭА в сыворотке крови при ВДРЩЖ. В качестве диагностического порога РЭА в сыворотке крови установлен уровень $РЭА > 2,0$ нг/мл, при котором отмечена максимальная сумма чувствительности (66,7%) и специфичности (91,3%). Площадь под ROC-кривой (AUC) РЭА сыворотки крови составила $0,87 \pm 0,04$, что с учетом экспертной шкалы относится к очень хорошим результатам. Достоверных различий в уровне содержания РЭА в смывах аспирата ЩЖ у пациентов 1-й и 2-й групп не выявлено. С учетом этих данных, исследование РЭА в сыворотке крови имеет значение для дифференциальной диагностики ВДРЩЖ и ДЗЩЖ.

Таблица 3

Диагностические характеристики онкомаркеров в дифференциальной диагностике высокодифференцированного рака щитовидной железы

Онкомаркеры	n	Исследуемая среда	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	AUC	Оценка результата AUC
Галектин-3	80	сыворотка	51,4	95,3	0,79±0,05	хороший
Галектин-3	80	смыв аспирата	59,7	90,7	0,87±0,04	очень хороший
Тиреоглобулин	80	смыв аспирата	64,9	93	0,85±0,04	очень хороший
РЭА	80	сыворотка	66,7	91,3	0,85±0,06	очень хороший

Примечание: РЭА – раково-эмбриональный антиген; AUC (Area Under Curve) – показатель площади под ROC-кривой.

В отличие от вышеуказанных онкомаркеров при исследовании хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) не выявлено значимых различий его содержания в сыворотке крови и смыве аспирата ЩЖ в 1-й группе и во 2-й группе пациентов (таблица 2). Поэтому исследование ХГЧ для дифференциальной диагностики ВДРЩЖ не целесообразно.

Таким образом, в результате исследования к числу диагностически эффективных онкомаркеров были отнесены галектин-3 (в сыворотке крови и смыве аспирата ЩЖ), ТГ (в смыве аспирата), РЭА (в сыворотке крови). Диагностические характеристики онкомаркеров приведены в таблице 3.

Несмотря на сравнительно невысокие показатели чувствительности, применение онкомаркеров позволило повысить уровень комплексной стандартной диагностики ВДРЩЖ, включающей УЗИ и тонкоигольную аспирационную биопсию ЩЖ. За счет дополнительного определения галектина-3 в сыворотке крови чувствительность в дифференциальной диагностике ВДРЩЖ возросла с 83,8% до 92%, галектина-3 в смыве аспирата ЩЖ – до 97,3%, ТГ в смыве аспирата ЩЖ – до 89,2%, РЭА в сыворотке крови – до 94,4%. Улучшение диагностики на дооперационном этапе способствовало выбору адекватной хирургической тактики у больных с неопределенным цитологическим диагнозом «фолликулярная опухоль».

Обсуждение

В настоящее время исследования, посвященные применению онкомаркеров в диагностике ВДРЩЖ методом ИФА, немногочисленны. В доступной литературе нам не встретилась информация об исследованиях методом ИФА указанных онкомаркеров в смыве аспирата ЩЖ, полученном при тонкоигольной аспирационной биопсии, а также галектина-3 для серологического исследования. В связи с этим, сравнительная оценка с результатами других исследований не представляется возможной. Вместе с тем, данные серологическо-

го исследования РЭА при узловых заболеваниях ЩЖ не противоречат результатам, установленным С.Б. Пинским с соавт. [15].

Выявленные свойства галектина-3 (в сыворотке крови и смыве аспирата ЩЖ), ТГ (в смыве аспирата), РЭА (в сыворотке крови) соответствуют критериям, предъявляемым к онкомаркерам. В частности, установлена стадиезависимость между концентрацией и стадиями опухолевого роста ВДРЩЖ, показатели специфичности превышали 90-95%, а чувствительности – 50%.

По нашему мнению, данные онкомаркеры могут быть использованы в комплексной дифференциальной диагностике узловых заболеваний ЩЖ при «неопределенном» цитологическом диагнозе.

Можно полагать, что поиск новых, более совершенных онкомаркеров для дифференциальной диагностики узловых заболеваний ЩЖ представляется перспективным направлением в решении этого вопроса.

Выводы

1. При ВДРЩЖ установлено значимое увеличение содержания в сыворотке крови галектина-3 и РЭА, а в смыве аспирата ЩЖ – галектина-3 и ТГ по сравнению с узловыми формами доброкачественных заболеваний ЩЖ.

2. Исследование онкомаркеров в сыворотке крови (галектин-3, РЭА) и смыве аспирата ЩЖ (галектин-3, ТГ) в качестве дополнительных параметров со стандартными методами позволяет повысить эффективность комплексной дифференциальной диагностики узловых заболеваний ЩЖ при «неопределенном» цитологическом диагнозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трошина Е. А. К вопросу о недостатке и избытке йода в организме человека / Е. А. Трошина // Клинический эксперимент. тиреоидология. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 9–16.
2. Петунина Н. А. Болезни щитовидной железы / Н. А. Петунина, Л. В. Трухина. – М. : ГЭОТАР-Медиа,

2011. — 213 с.

3. False negatives in thyroid cytology: impact of large nodule size and follicular variant of papillary carcinoma / R. Mehanna [et al.] // *Laryngoscope*. — 2013. — Vol. 123, N 5. — P. 1305–309.

4. Роль молекулярных маркеров в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы / Е. А. Трошина [и др.] // *Клин. эксперим. тиреоидология*. — 2006. — Т. 2, № 2. — С. 22–26.

5. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению : рук. / П. О. Румянцев [и др.]. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 448 с.

6. Сергеева Н. С. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршуткина // *Практ. онкология*. — 2011. — Т. 12, № 4. — С. 147–54.

7. Камышников В. С. Онкомаркеры. Методы определения, референтные значения, интерпретация тестов / В. С. Камышников. — М. : МЕДпресс-информ, 2011. — 128 с.

8. Spencer C. A. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies / C. A. Spencer // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2004 Aug. — Vol. 89, N 8. — P. 3702–704.

9. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer — is there a need for radioactive iodine therapy? / T. Ibrahimpasic [et al.] // *Surgery*. — 2012. — Vol. 152, N 6. — P. 1096–105.

10. Ванушко В. Э. Лечение дифференцированного рака щитовидной железы: состояние проблемы / В. Э. Ванушко, А. Ю. Цуркан // *Клин. эксперим. тиреоидология*. — 2010. — Т. 6, № 2. — С. 24–33.

11. Global variation in the pattern of differentiated thyroid cancer / S. L. Woodruff [et al.] // *Am J Surg*. — 2010 Oct. — Vol. 200, N 4. — P. 462–66. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.03.009.

12. Новые возможности в предоперационной диагностике узловых заболеваний щитовидной железы / О. С. Олифирова [и др.] // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. — 2012. — № 4-1. — С. 63–67.

13. Определение экспрессии галектина-3 в ткани фолликулярных опухолей щитовидной железы / Е. А. Коган [и др.] // *Клин. эксперим. тиреоидология*. — 2011. — Т. 7, № 1. — С. 45–49.

14. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study / A. Bartolazzi [et al.] // *Lancet Oncol*. — 2008 Jun. — Vol. 9, N 6. — P. 543–49. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70132-3.

15. Диагностика заболеваний щитовидной железы / С. Б. Пинский [и др.]. — М. : Медицина, 2005. — 192 с.

Адрес для корреспонденции

675000, Российская Федерация,
г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95,
ГБОУ ВПО «Амурская государственная
медицинская академия»,
факультет последипломного образования,
кафедра хирургических болезней,
тел. моб: +7 914 554-46-52,
e-mail: olif.oc@mail.ru,
Олифирова Ольга Степановна

Сведения об авторах

Олифирова О.С., д.м.н., доцент, зав. кафедрой хирургических болезней ФПДО ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия».

Кналян С.В., аспирант кафедры хирургических болезней ФПДО ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия».

Поступила 27.12.2014 г.